

学位授与番号	甲第 1830 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	長坂 康弘
学位論文題目	Effects of opioid subtypes on detrusor overactivity in rats with cerebral infarction (脳梗塞ラットにおける過活動膀胱に対するオピオイド受容体サブタイプの役割について)
論文審査委員	主 査 教 授 井上 正樹 副 査 教 授 濱田潤一郎 山田 正仁

内容の要旨及び審査の結果の要旨

脳梗塞は高齢化社会をむかえる現代では重要な疾患であり、四肢の麻痺や高次機能の障害のみならず頻尿や尿失禁などの排尿障害を来すことがあり、その患者の *Quality of life* は著しく低下する。そのような頻尿、尿失禁といった排尿筋過活動の発生機序はいまだ十分には解明されていない。また、モルヒネに代表されるオピオイド受容体アゴニストはその優れた鎮痛効果から臨床では主に除痛に使用されているが、時に排尿反射を抑制することがある。オピオイド受容体には μ 、 δ 、 κ の 3 つのサブタイプが存在し、これまでの研究では、 μ 、 δ 受容体は排尿に関与するが、 κ 受容体は排尿とは無関係であるとされてきた。さらに、脳梗塞による排尿筋過活動とオピオイド受容体との関係はこれまで検討されていない。そこで我々は脳梗塞モデルラットを作成し、膀胱内圧を測定することによって膀胱機能を評価し、オピオイド受容体アゴニスト (μ 、 δ_1 、 δ_2 、 κ) の脳室内投与による膀胱機能の変化についても検討した。

- 1) 脳梗塞作成後に膀胱容量は $0.43 \pm 0.08 \text{ ml}$ から $0.20 \pm 0.07 \text{ ml}$ に減少した。
- 2) μ 、 δ_1 アゴニストの投与では脳梗塞群で膀胱容量は増大したが、偽手術群でも膀胱容量は増大し、その増加率に差はなかった。
- 3) δ_2 アゴニストの投与では偽手術群、脳梗塞群ともに排尿には影響を与えなかった。
- 4) κ アゴニストの投与では偽手術群では膀胱容量に影響を与えなかったのに対し、脳梗塞群では膀胱容量は増大した。

以上の結果から、 μ 、 δ 受容体はこれまでの報告されていた結果と同様に排尿反射を抑制したが、脳梗塞でもその感受性に変化は認めなかった。さらに δ 受容体の排尿反射への影響は δ_1 が主にその働きを有していることが示唆された。また、これまで排尿とは無関係とされてきた κ 受容体を介する経路が脳梗塞によって up-regulation され、 κ アゴニストに対する感受性が増加していることが推測された。

本研究は脳梗塞による排尿筋過活動の発生機序の一端を解明するとともに、 κ 受容体が脳梗塞患者の排尿筋過活動に対する特異的な治療として target になりうる可能性を示唆したものであり、学位に値すると評価された。